

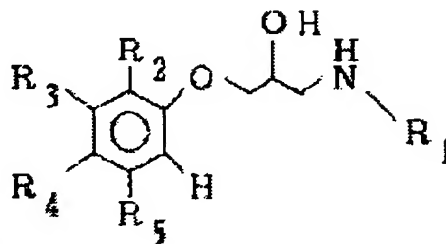
**CHEMOTAXIS-INHIBITING AGENT COMPOSED OF ARYLOXYPROPANOLAMINE**

**Patent number:** JP7025756  
**Publication date:** 1995-01-27  
**Inventor:** KATAOKA KENICHIRO; others: 03  
**Applicant:** TEIJIN LTD  
**Classification:**  
- international: A61K31/135; A61K31/17; A61K31/275; A61K31/34;  
A61K31/40; C07C217/64; C07D209/43; C07D209/08;  
C07D307/83  
- european:  
**Application number:** JP19930167837 19930707  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP7025756**

**PURPOSE:**To obtain the inhibiting agent containing an amine derivative expressed by a specific structural formula, having action to inhibit the chemotaxis induced by a monocyte chemotactic factor and useful for the treatment and prevention of arteriosclerosis, etc.

**CONSTITUTION:**This inhibiting agent contains an aryloxypropanolamine derivative of the formula [R1 is branched lower alkyl, preferably isopropyl; R2 is H, halogen, 1-4C alkyl, etc.; R3 is H or 1-4C alkyl; preferably R2 and R3 together form unsubstituted 6C unsaturated carbon ring; R4 is H, (substituted) 1-4C alkyl, etc.; R5 is H, halogen, etc.] and its pharmacologically allowable acid addition salt as an active component.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-25756

(43) 公開日 平成7年(1995)1月27日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/135	A D S	9454-4C		
31/17	A B G	9454-4C		
31/275	A B X	9454-4C		
31/34	A C D	9454-4C		
		9284-4C	C 0 7 D 209/ 00	A

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-167837

(22) 出願日 平成5年(1993)7月7日

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 片岡 健一郎

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 田中 寛子

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 石井 孝司

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

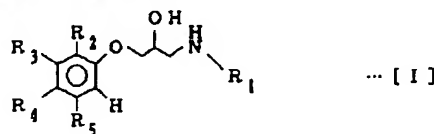
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールオキシプロパノールアミン細胞遊走阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 アリールオキシプロパノールアミン誘導体を有効成分として含有する細胞遊走阻害剤を提供する。

【構成】 下記式 [I]



〔式中、R<sub>1</sub> はC<sub>3</sub> ～C<sub>4</sub> の分岐状のアルキル基を；R<sub>2</sub> は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> ～C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> ～C<sub>4</sub> アルコキシ基、C<sub>2</sub> ～C<sub>6</sub> アシル基、シアノ基等を；R<sub>3</sub> は水素原子、又はC<sub>1</sub> ～C<sub>4</sub> アルキル基を；R<sub>4</sub> は水素原子、(置換された) C<sub>1</sub> ～C<sub>4</sub> アルキル基、(置換された) C<sub>1</sub> ～C<sub>4</sub> アルコキシ基、C<sub>2</sub> ～C<sub>6</sub> アシルアミノ基、C<sub>2</sub> ～C<sub>6</sub> アシルオキシ基等を；R<sub>5</sub> は水素原子、ハロゲン原子、又はC<sub>1</sub> ～C<sub>4</sub> アルキル基を；それぞれ表し又はR<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> は一緒になってC<sub>5</sub> ～C<sub>6</sub> の飽和もしくは不飽和の炭素環、あるいは環内に酸素原子または窒素原子を含む5員環の芳香環を

形成してもよい。〕で表される化合物およびその薬学的に許容される酸付加体を有効成分として含有する細胞遊走阻害剤。

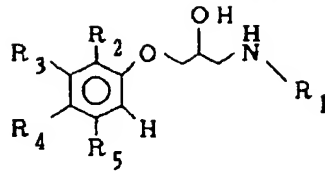
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式【I】

\*【化1】



...【I】

【式中、R<sub>1</sub> はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の分岐状の低級アルキル基を表し；R<sub>2</sub> は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>低級シクロアルキル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキルオキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシル基、またはシアノ基を表し；R<sub>3</sub> は水素原子、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基を表し；R<sub>4</sub> は水素原子、無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、ハロゲン原子、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>低級アシルアミノ基、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>低級アシルオキシ基、水酸基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級シクロアルキル尿素基、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級ジアルキル尿素基を表し；R<sub>5</sub> は水素原子、ハロゲン原子、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基を表し；またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の飽和もしくは不飽和炭素環を形成してもよく、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が一緒になって無置換もしくは置換された環内に酸素原子もしくは窒素原子を含む5員環の芳香環を形成してもよい。】で表されるアリールオキシシプロバノールアミン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加体を有効成分として含有する細胞遊走阻害剤。

【請求項2】 式【I】において、R<sub>1</sub>がイソプロピル基を表し、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が一緒になって無置換のC<sub>1</sub>不飽和炭素環を表し、R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>が水素原子を表す請求項1記載のアリールオキシシプロバノールアミン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加体を有効成分として含む細胞遊走阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、例えば動脈硬化症、関節リウマチ、変形性関節炎、糖尿病性網膜症、肺繊維症など、血中モノサイトの組織への浸潤が病態の発症、進展、維持において重要な役割を演じている疾病の治療薬及び/または予防薬として有用な、細胞遊走阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFはTリンパ球、マクロファージ、平滑筋細胞、繊維芽細胞、血管内皮細胞などより産生されるモノサイトに特異的な細胞遊走因子であり（参考文献：Leonard, B.J.

及びYoshimura, T. (1990) Immunology Today第11巻97～101頁など）、ヒト及び動物の動脈硬化巣あるいは関節リウマチ患者の病巣部などでの過剰な発現が認められる（参考文献：Nelken, N.A.ら（1991）ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション第88巻1121～1127頁、Koch, A.E.ら（1992）ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション第90巻772～779頁など）。すなわち、かかるモノサイト遊走因子MCP-1/MCAFの過剰な発現が、動脈硬化巣等の病巣部へのモノサイトの浸潤を惹起し、その結果、動脈硬化症、関節リウマチ等の病気の発症、進展、維持に深く関わっていると考えられている。従って、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する薬剤は、動脈硬化症、関節リウマチ等の治療薬及び/または予防薬として有用であることが期待されるが、現在まで、かかる阻害剤の報告はない。

【0003】一方、アリールオキシシプロバノールアミン誘導体は、β-Adrenergic receptorの遮断作用が知られている（参考文献：Annual Report of Medicinal Chemistry第14巻、81頁（1979）、New York Academic Pressなど）が、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害することはまだ知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】このような従来技術に鑑みて、本発明者らはモノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する薬剤を見い出すべく鋭意研究を重ねた結果、アリールオキシシプロバノールアミン誘導体またはその薬学的に許容し得る塩が、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する優れた活性、及び、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFの標的細胞への結合を阻害する優れた活性を有していることを知見して本発明を完成するに至った。

【0005】

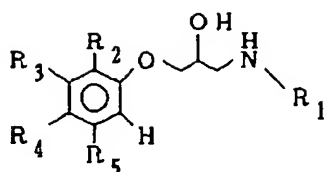
【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、下記式【I】

【0006】

【化2】

3

4



... [I]

【0007】【式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の分岐状の低級アルキル基を表し；R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級シクロアルキル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキニルオキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシル基、またはシアノ基を表し；R<sub>3</sub>は水素原子、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基を表し；R<sub>4</sub>は水素原子、無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、ハロゲン原子、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシルアミノ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシルオキシ基、水酸基、C<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>低級シクロアルキル尿素基、またはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>低級ジアルキル尿素基を表し；R<sub>5</sub>は水素原子、ハロゲン原子、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基を表し；またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって無置換もしくは置換されたC<sub>6</sub>～C<sub>8</sub>の飽和もしくは不飽和炭素環を形成してもよく、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が一緒になって無置換もしくは置換された、環内に酸素原子もしくは窒素原子を含む5員環の芳香環を形成してもよい。】で表されるアリールオキシプロパノールアミン誘導体およびその薬学的に許容される酸付加体を有効成分として含有する細胞遊走阻害剤である。

【0008】上記式【I】においてR<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の分岐状の低級アルキル基を表す。その好適な具体例としては、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル基などが挙げられる。なかでもイソプロピル基が好ましい。

【0009】式【I】におけるR<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級シクロアルキル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキニルオキシ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシル基、またはシアノ基を表す。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。その好適な具体例としては塩素原子が挙げられる。C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基とは、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル基等のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としてはメチル、イソプロピル基などが挙げられる。C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基とは、前記C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、好適な具体例としてはメトキシ基が挙げられる。

C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級シクロアルキル基とは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピル、シクロペンチルなどが挙げられる。C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニル基とは、例えばエチニル、アリル、プロベニル、ブテニル基等のC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐状のアルケニル基を意味し、その好適な具体例としてはアリル基などが挙げられる。C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニルオキシ基とは前記C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルケニル基とオキシ基とからなる基を意味し、好適な具体例としては、アリルオキシ基などが挙げられる。C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキニルオキシ基とは、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキニル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはプロパルギルオキシ基などが挙げられる。C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシル基とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、アセチル基、イソプロピルカルボニル基などが挙げられる。

【0010】式【I】におけるR<sub>3</sub>は水素原子、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基を表す。C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基とは前記R<sub>2</sub>の定義と同じであり、好適な具体例としてはメチル基が挙げられる。

【0011】式【I】におけるR<sub>4</sub>は、水素原子、無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、ハロゲン原子、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシルアミノ基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシルオキシ基、水酸基、C<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>低級シクロアルキル尿素基、またはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>低級ジアルキル尿素基を表す。

【0012】C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、及びハロゲン原子の定義は前記R<sub>2</sub>の定義と同じである。C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシルアミノ基とは、前記R<sub>2</sub>の定義で述べたC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシル基とアミノ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、エチルカルボニルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基などが挙げられる。

【0013】C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシルオキシ基とは、前記R<sub>2</sub>の定義で述べたC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>低級アシル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、アセチルオキシ基などが挙げられる。

【0014】C<sub>4</sub>～C<sub>7</sub>低級シクロアルキル尿素基とは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の低級シクロアルキル基と尿素基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、3-シクロヘキシル尿素基などが挙げられる。C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>低級ジアルキル尿素基とはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐状のアル

5

ルキル基と尿素基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては3, 3-ジエチル尿素基などが挙げられる。

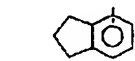
【0015】また、前記のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキル基およびC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルコキシ基はさらに置換されていてもよく、その場合の置換基としては、カルバモイル基、置換もしくは無置換のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルコキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキル尿素基、またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキルオキシカルボニルアミノ基が挙げられる。この置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキル基の好適な具体例としては、カルバモイルメチル基、メトキシエチル基、シクロプロピルメトキシエチル基、イソプロポキシエトキシメチル基、3-イソプロピル尿素エチル基、メトキシカルボニルアミノエチル基などが挙げられる。置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルコキシ基の好適な具体例としては、シクロプロピルメトキシエトキシ基、メトキシエトキシ基などが挙げられる。

【0016】式【I】におけるR<sub>1</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキル基を表す。ハロゲン原子及びC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキル基は前記R<sub>2</sub>の定義と同じである。その好適な具体例としては、塩素原子、メチル基などが挙げられる。

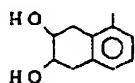
【0017】式【I】におけるR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になって無置換もしくは置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>の飽和もしくは不飽和炭素環を形成してもよい。この場合の炭素環上の置換基としては水酸基などが挙げられる。その場合に得られる式【I】で表される化合物の環部分の好適な具体例としては下記の式【II】および【III】で表される構造が挙げられる。

【0018】

【化3】



...【II】



...【III】

【0019】式【I】におけるR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になってC<sub>1</sub>の不飽和炭素環を形成する場合には、炭素芳香環を形成してもよい。この場合に得られる式【I】で表さ

6

れる化合物の環部分の好適な具体例としては下記の式【IV】の構造が挙げられる。

【0020】

【化4】



...【IV】

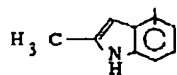
【0021】式【I】におけるR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一緒になって無置換または置換された環内に酸素原子もしくは窒素原子を含む5員環の芳香環を形成してもよい。この場合の置換基としてはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>低級アシル基、またはシアノ基等が挙げられる。この場合に得られる式【I】で表される化合物の環部分の好適な具体例としては、下記の式【V】【VI】および【VII】で表される構造が挙げられる。

【0022】

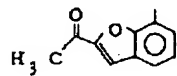
【化5】



...【V】



...【VI】



...【VII】

【0023】本発明におけるアリールオキシプロパノールアミン誘導体は、酸付加体であってもよく、かかる酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸などの鉱酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

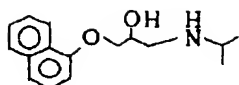
【0024】本発明におけるアリールオキシプロパノールアミン誘導体は、ラセミ体および可能なすべての光学活性体を含む。

【0025】本発明によれば、前記式【I】で表されるアリールオキシプロパノールアミン誘導体の好適な具体例として下記の化合物を挙げることができる。

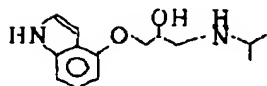
【0026】

【化6】

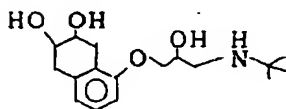
7  
(化合物No. 1)



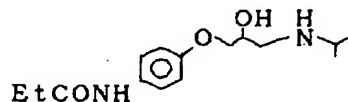
(化合物No. 2)



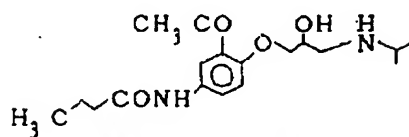
(化合物No. 3)



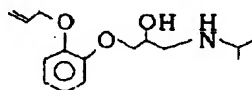
(化合物No. 4)



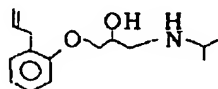
(化合物No. 5)



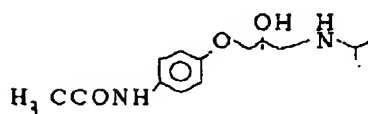
(化合物No. 6)



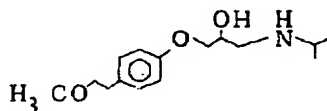
(化合物No. 7)



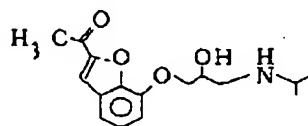
(化合物No. 8)



(化合物No. 9)



(化合物No. 10)



【0027】上記式【1】で表される本発明のアリール  
オキシプロパノールアミン誘導体は従来公知の化合物で  
あり、例えばCH469002号公報、DE20077  
51号明細書、US3337628号明細書、US35  
20919号明細書、US3857952号明細書、U  
S3408387号明細書、GB1077603号公報  
等に記載された方法で得ることができる。

【0028】本発明の前記式【1】で表されるアリール  
オキシプロパノールアミン誘導体またはその薬学的に許  
容される酸付加体は、その治療有効量を製薬学的に許容  
される担体および/または希釈剤とともに医薬組成物等

40 とすることによって本発明の細胞遊走阻害剤とすること  
ができる。

【0029】すなわち、本発明のアリールオキシプロパ  
ノールアミン誘導体およびその薬学的に許容される酸付  
加体は経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経  
皮、直腸内等非経口的に投与することができる。

【0030】経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸  
剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、カプセル剤などが挙  
げられる。

【0031】錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デン  
ブ、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチル

9

セルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成形することができる。

【0032】丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカプリリン、トリアセチンなどのグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類などを用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は顆粒剤、散剤あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成形される。

【0033】皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤などが添加される。注射剤はバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合等の処置を適宜行うことによって無菌化される。

【0034】経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成形される。

【0035】直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられる。

【0036】本発明のアリールオキシプロパノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度などによって異なるが、通常成人一人当たり1～500mg/日である。

【0037】

【発明の効果】本発明のアリールオキシプロパノールアミン誘導体またはその薬学的に許容される酸付加体を含むしてなる細胞遊走阻害剤は、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走を阻害する作用を有し、従って血中モノサイトの組織への浸潤が病態の発症、進展、維持において重要な役割を演じている疾病、例えば動脈硬化症、関節リウマチ、変形性関節炎、糖尿病性網膜症、肺繊維症等の治療及び/または予防薬として有用である。

【0038】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0039】

【実施例1】

#### 細胞遊走阻害活性の測定

表1に記載の被験化合物の細胞遊走阻害活性を調べる目

10

的で、モノサイト遊走因子MCP-1/MCAFによって引き起こされる細胞遊走の測定をヒト前単球由来白血病細胞THP-1を遊走細胞として用い、Fallらの方法

(J. Immunol. Methods, 33, 239-247 (1980))に準じて以下のように行った。すなわち96穴マイクロケモタキシスチャンパー (Neuroprobe; 登録商標) のチャンパー上室 (200  $\mu$ l) にはTHP-1細胞を  $2 \times 10^5$  /ml (RPMI 1640 (Flow Laboratories 社製) + 10% FCSで懸濁したもの)、下室 (35  $\mu$ l) には同液でヒト・リコンビナントMCP-1 (Peprotech 社製) を最終濃度20 ng/mlになるように希釈したものを入れ、両室の間にポリカルボネートフィルター (PVP-free, Neuroprobe; 登録商標) を固定し、37℃で5% CO<sub>2</sub> 下に2時間インキュベートを行った。フィルターを取り出し、DiffQuick液 (国際試薬社製) にてフィルター下面に遊走した細胞を固定染色し、次いでプレートリーダー (Molecular Device社製) にて、測定波長550nmで測定し3穴の平均値を求めることにより、遊走細胞数の指標とした。

この時、被験化合物を上室にTHP-1細胞とともに各種濃度にして添加し、細胞遊走阻害活性 (阻害度: IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M)) を求めた。阻害度は { (上室に被験化合物無添加の場合のMCP-1による遊走細胞数) - (下室にMCP-1無添加の場合の遊走細胞数) / (上室にMCP-1無添加の場合の遊走細胞数) } × 100% としてその50%の阻害を示した化合物の濃度をIC<sub>50</sub>とし、結果を表1に示した。

【0040】

【表1】

#### 細胞遊走阻害活性

被験化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物No. 1	22.0
化合物No. 2	300.0
化合物No. 3	230.0
化合物No. 4	800.0

【0041】

【実施例2】

THP-1細胞へのMCP-1の結合に対する阻害能の測定

ヒト前単球由来白血病細胞THP-1へのMCP-1の結合に対する被験化合物の阻害能の測定は、Zachariaeらの方法に準じて行った (J. Exp. Med. (1990) 171, 2177-82)。

【0042】THP-1細胞を  $5 \times 10^5$  cells/ml になるようにアッセイバッファー (RPMI 1640 (Flow Laboratories 社製) に1% BSA, 20m

MHEPESを加えたもの)に懸濁し、RIA用チューブ(榮研科学社製)に200 $\mu$ lづつ分注した。<sup>[125I]</sup>MCP-1(NEN社製)を上記のバッファーに1 $\mu$ Ci/mlになるよう溶かし、10 $\mu$ l(0.04ngのMCP-1にあたる)を各チューブに加え、同時に表2記載の被験化合物を各種濃度にして加え、37℃で15分間インキュベートした。2000rpmで3分間遠心した後上清を吸引除去し、PBSに1%BSAを添加した溶液500 $\mu$ lを加え、ボルテックス後2000rpmで3分間遠心して上清を吸引除去する操作を3回繰り返した後沈殿して残った細胞の<sup>125</sup>I量を $\gamma$ カウンターで測定した。被験化合物の代わりにMCP-1 1ngを添加した時のカウントを非特異的吸着として差し引き、被験化合物を何も添加しない時のカウントを100%として<sup>[125I]</sup>MCP-1のTHP-1細胞への結合に対する被験化合物の阻害能を算出した。結果を表2に示した。

【0043】

【表2】

MCP-1 結合阻害活性

被験化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物No. 1	30.0
化合物No. 2	50.0

【0044】

【実施例3】

錠剤の製造

化合物No. 1の塩酸塩を30mg含有する錠剤を下記処方により製造した。

化合物No. 1 (塩酸塩)	30mg
ラクトース	87mg
デンプン	30mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

10 【0045】

【実施例4】

注射剤の製造

1ml中に化合物No. 2の塩酸塩を0.3mg含有する注射用溶液を下記の処方により製造した。

化合物No. 2 (塩酸塩)	30mg
食塩	900mg
注射用蒸留水	100ml

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 31/40	ABL	9454-4C		
C07C 217/64		7457-4H		
C07D 209/43				
209/08		9284-4C		
307/83				

(72)発明者 遠藤 則明

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内